

ANNEE

1970

N°

17

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

FLORET Eliane épouse SIMON

Née le 16 Novembre 1942

Présentée et soutenue publiquement le 1970

INFLUENCE DES OESTRO-PROGESTATIFS SUR LE
SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE
ET L'HORMONE ANTIDIURETIQUE

Président : Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

SOCIETE ROYAL HELIO
10, rue des Camélias
PARIS XIVème

ANNEE:

1970

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

FLORET Eliane épouse SIMON

Née le 16 Novembre 1942

Présentée et soutenue publiquement le

INFLUENCE DES OESTRO-PROGESTATIFS SUR LE
SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE
ET L'HORMONE ANTIDIURETIQUE

Président : Monsieur le Professeur P. MILLIEZ





A Monsieur le PROFESSEUR PAUL MILLIEZ

Médecin des Hôpitaux

==::==::==::==

Président de cette thèse

qui après m'avoir dispensé
un enseignement dont j'espère me montrer
toujours digne et m'avoir accordé sa
confiance et sa bienveillance me fait
le grand honneur d'accepter de présider
cette thèse :

en témoignage de ma profonde
reconnaissance.

A mon Professeur à la Faculté :

Mr le Docteur COUJARD



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550219_0048

Au Professeur Agrégé Philippe MEYER

Sous la conduite et la direction duquel
se sont faits mes premiers pas en
recherche Médicale et qui, grâce à ses
conseils et son soutien a permis de
mener à bien ce travail.

Au Docteur Joël MENARD

Qui est à l'origine de cette thèse, tant pour son originalité que pour le long travail qu'elle résume ; dont les conseils et les encouragements m'ont toujours aidé à progresser.

En témoignage de profonde reconnaissance envers son enseignement, sa confiance, et son amicale compréhension.

A mes collègues du centre de recherches sur
l'Hypertension Artérielle de l'Hôpital BROUSSAIS

En les remerciant de leur amicale
collaboration.

A Madame M.F. GONZALES et Mademoiselle J. AUMONT

En les remerciant pour la grande participation qu'elles ont pris à la réalisation technique de ce travail.

A mes Parents

A mon Mari

A ma Famille et à mes Amis

INTRODUCTION

Des hypertensions artérielles iatrogènes ont été observées au cours de l'administration d'oestro-progestatifs de synthèse (1, 2, 3). Un trouble du métabolisme de l'eau et du sel peut être responsable de l'élévation des chiffres tensionnels. Des prises de poids sont en effet observées avec une grande fréquence au cours de tels traitements. Par ailleurs, des anomalies du système rénine-angiotensine-aldostérone ont été décrites chez des femmes traitées depuis longtemps par les contraceptifs : augmentation constante de l'angiotensinogène plasmatique (2, 4), élévations plus variables de l'activité rénine plasmatique (2, 4, 5, 6) et de l'aldostérone urinaire (2, 6).

Dans ce travail, nous avons voulu :

- I - préciser la rapidité d'apparition des anomalies du système rénine-angiotensine-aldostérone ;
- 2 - étudier l'influence sur ces anomalies du sexe et d'une hypertension artérielle pré-existante ;
- 3 - rechercher enfin, au cours de traitements oestro-progestatifs, une modification de l'excrétion urinaire de l'hormone antidiurétique.

En un premier temps, il a été nécessaire d'établir une méthode de dosage de cette hormone.

L'hormone antidiurétique peut être dosée biologiquement en mesurant son action sur la pression sanguine, le volume, ou la conductivité des urines (7), (29).

Action sur le volume urinaire du rat.

En même temps que la réduction du volume, l'augmentation de la densité et de la conductivité des urines peuvent être mesurées : YOSHIDA (8), THORN (9), BARATZ (10), ALBERS (11), SILBRE (12), BOURA (13).

La technique la plus utilisée est celle décrite en 1942 par JEFFERS W.A., LIVEZEY H.M., et AUSTIN J.H. (14), et modifiée par DICKERS (15) : sur un rat maintenu en surcharge aqueuse et soumis à l'alcool sont comparées les réponses antidiurétiques obtenues par l'injection intraveineuse de solutions contenant des concentrations connues d'ADH et de solutions extraites du plasma ou des urines.

C'est cette méthode de dosage que nous avons décidé d'appliquer. Il a fallu choisir :

- le sexe et le poids de l'animal ;
- la technique de dosage.

Sexe -

Certains auteurs utilisent le mâle pour éviter les variations survenant au cours du cycle oestral (15), CRAWFORD (16), GARRIB (17) etc...

En fait, beaucoup utilisent les femelles : CZACHES (18), TATA (19), NIELS (20), de WIED (21), BARATZ (10), LEE (23).

En continuant la venue par l'urine, nous évitons les variations de la pression sanguine et évitons les variations de la

de la libération d'ADH ; les femelles seraient par ailleurs, plus sensibles. Nous avons sur les conseils de LEE et après avoir expérimenté chaque sexe, opté pour les femelles qui, à poids égal, ont une meilleure sensibilité (cf tableau n°I).

POIDS - (Tableaux I à VI)

Dans la littérature, des animaux de tous les poids ont été utilisés :

- moins de 120 grammes (CZACKES) ; chez les très jeunes animaux, le système neuro-hypophysaire étant immature, les taux d'ADH circulant sont très faibles (16).

- 120 à 160 grammes : LEE, JONES (24) ; TATA, GAUER (19) ;

- plus de 200 grammes : NIELS (20) ; CRAWFORD, PICKHAM (16) ; GHARIB (17).

Nous avons essayé des séries de poids répartis entre 100 et 250 grammes (cf tableau n°I), et nous avons constaté que :

1/ Plus le rat est gros et moins il est sensible : la réduction moyenne de la diurèse est de 28 % pour une dose de 20 μ U chez les rats de 200 grammes, contre 46 % chez les rats de moins de 120 grammes.

Parmi les gros rats montés pour le dosage, il y a peu d'animaux sensibles utilisables : en prenant pour critère une réponse égale ou supérieure à 30 % de réduction de diurèse pour 20 micro-unités d'ADH, 29 % seulement des animaux chez les rats de plus de 200 grammes sont utilisables contre 100 % chez ceux de moins de 120 grammes.

2/ A poids égal, les femelles sont légèrement plus sensibles (58 %) pour 20 μ U que les mâles (46 %) pour 20 μ U.

3/ Plus le rat est gros, plus le nombre d'injections auxquelles il répond est grand : moyenne de 9 injections chez les rats de plus de 200 grammes contre 7 injections chez les rats de 120 grammes.

Au terme de ce travail, nous avons décidé d'utiliser dans le Laboratoire, des femelles Wistar de 160 grammes environ.

Préparation de l'animal.

A/ Conditionnement de l'animal.

Afin d'augmenter la sensibilité du rat, certains conseillent son conditionnement dans la semaine qui précède l'essai biologique :

- mise en cage métabolique ;
- recueil quotidien des urines (25) afin de ne prendre que les animaux ayant une diurèse correcte ;
- accoutumance des rats au gavage 3 fois par semaine pendant deux semaines, ou la veille du dosage.

Nous avons essayé d'habituer les rats au gavage dans les jours précédant l'essai, mais sans diminuer de façon significative le stress de l'animal.

NOURRITURE et BOISSON.--

La veille de l'essai biologique, afin d'éviter une trop grande réplétion gastrique (17, 14, 23, 22, 20), les animaux sont laissés à jeun mais libres de boire.

Nous avons vérifié que les résultats obtenus avec des rats à jeun et des rats nourris normalement étaient chez nous, strictement identiques, et nous avons donc laissé l'animal libre de boire et manger.

LA BOISSON -

Nous avons essayé d'accroître la diurèse des rats en leur donnant du glucose à boire la veille de l'essai ; en fait, il semble que si la diurèse est plus importante, la sensibilité diminue énormément.

MORAN (25) recommande d'ailleurs, de ne pas utiliser d'animaux ayant une trop belle diurèse (inférieure à 150 μ L/min.)

LA TEMPERATURE -

Les rats sont plus calmes et donnent de meilleurs dosages lorsqu'ils sont placés 24 à 48 h avant l'essai, dans une enceinte chauffée.

B/ Préparation chirurgicale.

Afin de minimiser le stress et le choc lors de l'essai, faut-il mettre en place le cathéter vésical et le cathéter veineux un ou deux jours avant ?

C'est l'avis de HELLER et de CZACKES (26) qui font une mise à la peau de la vessie, et de DINGMAN (27) qui pose le cathéter vésical deux ou trois jours avant.

Nous avons préparé plusieurs animaux par mise en place 48 h avant, d'un cathéter vésical dont l'extrémité ressortait derrière la patte postérieure ; dans la jugulaire externe était placé un P.E. n° 10 rempli de sérum hépariné, dont l'extrémité ressortait entre les deux oreilles sur la nuque (GINSBOURG 22).

Techniquement facile, cette opération est souvent source d'infections ; parfois, le rat mange le cathéter, de plus, comme l'ont constaté JONES et LEE (24), la préparation préalable du rat n'améliore en rien la sensibilité.

C/ Anesthésie et gavage.

On utilise l'alcool : c'est le seul anesthésique qui, non seulement n'entraîne pas de décharge de vasopressine, mais encore en ~~in~~hibe la sécrétion normale.

La mise en surcharge hydrique réalise une expansion des espaces vasculaires et inhibe la sécrétion d'ADH ; elle est réalisée par gavage, celui-ci est fait au moyen d'un tube métallique introduit dans l'oesophage et poussé jusqu'à l'estomac ;

tube sur lequel peut se brancher une seringue.

D'autres administrent une charge liquidienne par voie veineuse.

- le rat reçoit une première charge d'eau à 37° : 5 % de son poids ;

- 45 minutes après, il reçoit sa deuxième charge : alcool à 12 % à 37° : 5 % de son poids ;

- 30 minutes après, il est opéré.

D/ Recueil des urines.

Il dépend évidemment de la technique opératoire utilisée :

- mise à la peau de la vessie dont les bords sont suturés par 8 points aux berges cutanées, après incision sus-pubienne ;

- cathétérisation de la vessie chez la femelle, en passant par l'urètre et en évitant tout traumatisme : de WIED (22).

Nous employons la technique suivante :

L'animal est placé sur le dos, la peau est soigneusement rasée : à 1 cm de la symphyse pubienne, la peau est incisée sur 1.5 cm ; l'incision est poursuivie au niveau des plans inférieurs sur la ligne blanche. Les masses musculaires sont réclinées de part et d'autre, la vessie est dégagée avec précaution afin de ne pas tordre les orifices urétéraux, et légèrement inclinée en avant. Le sommet est cautérisé sur 1 cm et une incision d'environ 5 mm pratiquée ; par cette ouverture est passé un cathéter en polyéthylène de 3 à 4 mm de diamètre sur 3 cm de long ; il est introduit d'environ 8 mm de façon à ce que les uretères ne soient pas tiraillés et qu'il n'y ait pas de bas fond vésical, source d'erreur lors du recueil de la diurèse. La paroi de la vessie est étroitement appliquée contre celle du tube et maintenue par deux lacs. La vessie est remise en

position physiologique dans la mesure du possible ; la paroi est fermée plan par plan avec du fil de lin.

Lorsque, malgré la cautérisation, un saignement se produit, la vessie est lavée par un mélange à parts égales, de sérum physiologique et d'eau distillée (LEE).

MESURE du VOLUME URINAIRE -

- par recueil de l'urine en éprouvette ou tube gradué ;
- par comptage des gouttes au moyen d'une cellule photo-électrique avec inscription simultanée ou par inscription sur tambour. Nous disposons d'un PHYSIOGRAPH E & M (Instrument CO Inc. Houston, TEXAS).

Au contact de chaque goutte reçue sur une raquette, une cellule envoie une impulsion qui, transmise au stylet inscripteur, s'enregistre sous la forme d'un trait.

La comptabilisation de la diurèse est améliorée par le procédé suivant : (7, 33).

Branché sur le cathéter vésical, un tuyau amène l'urine dans un flacon rempli d'alcool à 50 % ; le mélange est préalablement bouilli pour éliminer les gaz et le système soigneusement purgé de toute bulle d'air.

De ce flacon repart un autre tube qui conduit le liquide efférent au-dessus de la raquette enregistreuse ; ce tube est terminé par une aiguille fine 3/10e, afin qu'à une goutte d'urine pénétrant dans le système correspondent environ 30 gouttes à la sortie.

Grâce à l'interposition du liquide à densité constante, le volume des gouttes à la sortie est toujours identique alors que celui des gouttes d'urine n'est jamais strictement identique, puisque la densité varie en fonction des injections de vasopressine.

COMPENSATION des PERTES URINAIRES -

Il est nécessaire de compenser au fur et à mesure, les

pertes urinaires par un apport liquidien.

Nous utilisons le mélange suivant :

- glucose	25 grammes
- éthanol	30 cm ³
- NaCl	0.58 gramme
- NaHCO ₃	0.42 gramme
- eau distillée	qsp 1000 cm ³

Ce mélange est hypotonique mais ne provoque pas d'hémo-lyse.

L'alcool qu'il contient permet d'entretenir l'anesthésie tout au long de l'essai.

Deux voies d'administration ont été essayées :

- gastrique : un tube stomacal est laissé en place après le gavage initial ;

- veineux : après incision de la peau, un cathéter rempli de sérum physiologique est poussé dans la veine jugulaire externe (P.E. n° 10).

La voie veineuse a été choisie, mais les difficultés ont été énormes pour déterminer la vitesse d'administration du liquide : le problème est en effet d'assurer une compensation très exacte des pertes sans créer de brusque charge hydrique tout au long des deux à trois heures que dure le dosage.

Nous avons consacré beaucoup de temps et de soin à mettre au point cette compensation, car du parfait état d'hydratation dépend en grande partie, la bonne marche du dosage.

- Ne disposant pas de matériel, nous avons d'abord tenté de délivrer 1 cm³ de liquide pour chaque cm³ d'urine émise, mais cette compensation discontinue rendait la diurèse irrégulière et était source de surcompensation.

- Pour régulariser et mécaniser les apports, nous avons utilisé une pompe à perfusion à un rythme de 0.1 à 0.12 ml/min., mais les résultats n'en ont guère été améliorés, car cette vitesse arbitraire conseillée par plusieurs auteurs, créait

très facilement des états de sur ou de sous-compensation.

- Dans un troisième temps, nous avons demandé à l'ingénieur de l'Hôpital Monsieur REY, de monter un système de balance sur lequel le rat pouvait être placé et dont le fléau en se déplaçant, commanderait l'arrêt ou la reprise d'une pompe à perfusion.

E/ Température -

Il est très important que l'animal garde une température constante de 37°, ceci fut d'abord assuré par une lampe placée au-dessus du rat, puis par une table chauffante, et enfin par un montage permettant de chauffer le plateau de la balance à une température choisie.

Mais, malgré toutes les améliorations que nous avons tenté d'apporter, il arrive encore très souvent que le dosage terminé :

- le rat cesse d'uriner ; choc, libération d'ADH endogène lors des manipulations ?

- que la diurèse soit irrégulière ;

- qu'il ne réponde pas aux injections ou que des réponses ne soient pas reproductibles ; influence du cycle oestral, mauvais montage, mauvaise compensation ?

REALISATION du DOSAGE -

Nous pratiquons l'essai à quatre points :

- deux valeurs de standard ;

- deux valeurs d'inconnue ;

en encadrant toujours une dose d'inconnue par une dose forte et

une dose faible de standard ; par exemple :

0.20 ml ST ; 0.10 ml INC ; 0.10 ml ST ; 0.20 ml INC ;
0.20 ml INC ; 0.10 ml ST ; 0.10 ml INC ; 0.20 ml ST.

Les modifications de la sensibilité au cours du dosage nous font penser que l'essai encadrant une seule dose d'inconnue par deux standards n'est pas sûr, et que l'idéal est de faire dans ce cas, deux essais à deux points sur deux rats différents.

Nous calculons la réponse en pourcentage d'antidiurèse par rapport à une période de base précédant immédiatement l'injection.

La réponse varie qualitativement, que le standard soit l'arginine ou la lysine : l'arginine vasopressine provoque une réponse d'apparition plus lente et plus prolongée, tandis que la lysine vasopressine crée une antidiurèse plus précoce mais plus courte.

Notre but étant de doser l'ADH humaine, nous employons un standard d'arginine vasopressine, car les courbes dose-effet de l'arginine vasopressine et de la lysine vasopressine ne sont pas parallèles comme nous l'avons vérifié (Figure I).

La période de base est choisie en 6 minutes pendant lesquelles la diurèse doit être régulière et correspondre au moins à 50 gouttes/min., c'est-à-dire 0.3 ml/minute.

Nous ne comptons pas les deux premières minutes suivant l'injection, car il se produit toujours une accélération de la diurèse et l'effet antidurétique ne se manifeste que dans les six minutes suivantes avec un maxima à la 3e ou 4e minute.

Il est nécessaire, pour pratiquer l'injection suivante, que le rat ait repris une diurèse régulière pendant au moins les six minutes de base ; celle-ci n'est pas toujours aussi abondante que pendant la précédente période de base.

Le calcul est donné par la formule :

$$\frac{(\text{Nb de gouttes de base}) - (\text{Nb de gouttes en antidiurèse}) \times 100}{\text{Nb de gouttes de base}}$$

PREPARATION du STANDARD -

Elle est faite à partir de poudre sèche extraite par l'acétone de la post-hypophyse fraîche de porc. 100 milligrammes nous en ont été donnés par SHARE (U.S.A.). Chaque milligramme correspond à 2 Unités internationales.

- 50 milligrammes soigneusement pesés de U.S.P. posterior pituitary reference standard sont dissous dans 50 millilitres d'acide acétique froid (I/40e) ; chauffés doucement sous agitation pendant 5 minutes ;

- le tout est refroidi sous le robinet et filtré ; chaque millilitre de filtrat équivaut à 2 U.S.P. Cette solution est répartie dans des tubes plastiques fermés, et chauffés à la vapeur d'eau pendant 20 minutes trois jours de suite.

- le tout est conservé au freezer.

C'est à partir de cette solution-mère que sont faites les dilutions.

DILUTION et CONSERVATION du STANDARD -

Le standard peut être conservé concentré à 20 mU/ml pendant au moins six mois, à condition d'être légèrement acidifié ; c'est pourquoi les dilutions de 2 U à 20 mU sont faites avec une solution de sérum physiologique acidifié par l'acide acétique et contenant une faible quantité de sérum-albumine bovine (destinés à éviter l'absorption sur les parois des tubes).

Composition de la solution que nous employons pour les dilutions :

- | | |
|-------------------------|-------|
| - ClNa | 9 ‰ |
| - CH ₃ COOH | 0.3 % |
| - sérum-albumine bovine | 0.1 % |

Lors de l'essai, les solutions standard sont diluées dans du sérum physiologique de façon à être utilisées à des

concentrations de 100 μ U/ml.

EXTRACTION de l'ADH ELIMINEE dans les URINES - (selon la technique de NOBLE (28) que nous avons légèrement modifiée).

Toutes les opérations se font à froid et avec du matériel siliconé ou plastique.

RECUEIL DES URINES -

- on recueille soit la diurèse de 24 heures, soit une miction ; dans les deux cas, l'urine est immédiatement acidifiée à pH 5 avec quelques gouttes d'HCL normal.

- on prélève deux échantillons de 100 cm³ d'urine. Nous avons choisi une diurèse de 4 heures ; le sujet vide sa vessie le matin à 6 heures et urine à 10 heures. Les urines sont immédiatement placées au froid à 4° C.

PRECIPITATION -

Au premier échantillon, on ajoute très lentement et en agitant constamment : d'abord 1 cm³ de ferrocyanure de potassium 2/3 N (4Fe CN₆ ; 3 H₂O), puis 1 cm³ de sulfate de zinc 1 M (SO₄ Zn). Il se forme alors un très fin précipité blanc.

La solution est mise à 4° C (chambre froide) pendant 30 minutes, puis centrifugée pendant 3 minutes à 3000 tours/minute. Le surnageant est jeté.

EXTRACTION PAR L'ALCOOL AMMONIAQUE -

Préparation extemporanément d'une solution d'alcool ammoniacale :

	
	• 80 cm ³ alcool pur,
Pour 100 cm ³	• 3 cm ³ ammoniacale,
	• 17 cm ³ eau distillée,
	

25 cm³ de cette solution préalablement bien agitée sont ajoutés au résidu précédent, bien mélangés puis centrifugés à 3000 tours/minute pendant 2 minutes.

Nous avons très légèrement modifié cette phase de l'extraction : en ajoutant d'abord 10 cm³ de la solution au résidu, en mélangeant soigneusement, en agitant 2 minutes, puis en centrifugeant 10 minutes à 3000 tours/minute ; le surnageant est recueilli en béccher plastique.

L'opération est répétée deux fois sur le précipité, avec succesivement 10 puis 5 cm³ de la solution d'alcool ammoniacque ; les surnageants sont mélangés.

EVAPORATION -

Les surnageants sont évaporés sous vide à 40° jusqu'à ce qu'on n'ait plus qu'un volume de 3 à 4 cm³.

ACIDIFICATION et CONSERVATION -

Le liquide est recueilli en tube plastique et acidifié par 3 à 4 gouttes d'HCl IN.

Il peut être conservé 3 jours au frigidaire. En fait, nous avons vérifié que nous pouvions sans perdre d'activité, conserver au freezer aussi longtemps que nous le désirions, les extraits ajustés à PH5. Au moment de l'essai biologique, le liquide est dégelé et neutralisé par quelques gouttes de bicarbonate.

- Cette méthode a l'avantage d'être extrêmement simple et rapide ;

- Les taux d'arginine vasopressine éliminés dans les urines étant de l'ordre de 1.5 mU/4 heures, ils permettent d'obtenir un volume final de 4 à 5 cm³ ayant, pour une diurèse de 4 heures, une concentration voisine de 300 μ U/cm³.

Il est donc possible de faire pour un même prélèvement, une vingtaine d'injections et d'obtenir des résultats sûrs,

puisque'en cas d'échec de l'essai biologique, on peut faire un second ou un troisième dosage.

Cette technique d'extraction nous donne actuellement (nous venons à peine d'achever sa mise au point) toute satisfaction.

• Les résultats que nous obtenons sont superposables à ceux publiés par les quelques auteurs qui extraient l'ADH urinaire : de l'ordre de 10 mU/24 heures pour LEE, BRISSET et GHARIB, alors que nous trouvons de 1000 à 2000 μ U/4 heures chez l'homme normal.

INFLUENCE DES OESTRO-PROGESTATIFS SUR LE SYSTEME RENINE- ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE et L'HORMONE ANTIDIURETQUE.

=====
=====

Vingt patients, hospitalisés dans le Service de Néphrologie de l'Hôpital BROUSSAIS entre Avril 1968 et Avril 1969 ont reçu pendant 5-6 jours une association oestro-progestative+ constituée de : 17 alpha éthinyl-triénolone (2 mg) et éthinyl-cestradiol (0,05 mg). Pendant les trois jours précédant l'étude, et les six jours de celle-ci, les apports quotidiens en sodium et en potassium ont été respectivement de 100 mEq et de 50 à 60 mEq.

Le poids, le volume urinaire, le ionogramme urinaire ont été contrôlés chaque jour. La tension artérielle en positions couchée et debout, a été prise 4 à 6 fois par jour, tous les jours. Chez 12 malades, un ionogramme sanguin a été fait avant et après les cinq jours d'oestro-progestatifs.

Onze hommes et neuf femmes dont deux ménopausées, ont reçu l'oestro-progestatif. Les méthodes diagnostiques usuelles ont permis de répartir les hypertensions de la façon suivante :

- 4 hypertensions artérielles labiles du sujet jeune ;
- 3 hypertensions artérielles essentielles ;
- 3 hypertensions artérielles avec anomalie rénale unilatérale (2 sténoses artérielles rénales, 1 atrophie rénale), guéries par l'intervention chirurgicale ; 2 hypertensions artérielles essentielles avec hyperaldostéronisme ; 5 hyperaldostéronismes primaires ; 2 binéphrectomisés traités par hémodialyse chronique.

7 malades ont moins de 25 ans. Les âges des autres malades sont compris entre 25 et 65 ans.

+ PLANOR^R - ROUSSEL -

NORMOTENDUS

1	femme
4	hommes

HYPERTENDUS

9	femmes
11	hommes

CAUSES DE L'HYPERTENSION

4	Hypertensions artérielles labiles du sujet jeune
3	Hypertensions essentielles
3	Hypertensions avec anomalie rénale unilatérale
2	Hypertensions essentielles avec hyperaldosté- risme.
5	Syndromes de Conn
2	Binophréctomisés

P R O T O C O L E

17 alpha éthinyl trienolone (2 mg)
éthinyl oestradiol (0,05 mg)

pendant 5 à 6 jours.

Surveillance :

- Poids
- Pression artérielle
- Ionogrammes sanguin et urinaire
- angiotensinogene
(par épuisement du substrat)
- activité rénine plasmatique
(méthode de Boucher)
- Tétra hydro aldostérone
(méthode de Le grand)

5 sujets normotendus (1 femme ; 4 hommes) non hospitalisés ont absorbé le même oestro-progestatif à titre de contrôle selon le même protocole.

METHODES -

Les paramètres suivants ont été explorés :

1/ Système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les mesures ont été faites 24 heures avant et 6 jours après la prise du contraceptif :

- l'activité rénine plasmatique (ARP) a été mesurée à jeun, après une heure d'orthostatisme, par la méthode de BOUCHER et coll. (30) ;

- l'angiotensinogène plasmatique a été déterminé sur le même prélèvement, par la méthode de DEVAUX et coll. (31) ;

- l'excrétion urinaire de la tétrahydroaldostérone (THA) a été évaluée dans les urines de 24 heures, par la méthode de LEGRAND et coll. (32).

2/ L'hormone antidiurétique

Cette hormone a été dosée par la méthode que nous venons de décrire, sur les urines émises en une seule miction au cours de 4 heures d'orthostatisme de 6 heures à 10 heures du matin.

3/ Enfin, il faut mettre à part les résultats obtenus chez une femme considérée initialement comme normale, mais recevant pour des raisons gynécologiques, 8 mg d'acétate de noréthistérone et 0,1 mg d'éthinyl-oestradiol chaque jour**
Activité rénine plasmatique, angiotensinogène, tétrahydroaldostérone, ont été mesurés avant la mise en route du traitement, puis au 6^e jour et au 21^e jour de celui-ci. L'excrétion urinaire de l'hormone antidiurétique a été mesurée au 21^e jour du traitement (1^{er} cycle sous oestro-progestatifs), au 21^e jour

** ANOVLAR

du 2^e cycle, alors que la malade avait pris 5 kilogrammes, et un mois après l'arrêt de la thérapeutique oestro-progestative, alors que le poids était à nouveau normal.

RESULTATS -

La moyenne des variations de l'ARP, de l'angiotensinogène et de l'excrétion urinaire de THA provoquées en 5 jours par l'administration d'un oestro-progestatif de synthèse chez 20 sujets hypertendus et 5 normotendus, est représentée sur la Figure II.

L'activité rénine plasmatique a augmenté 8 fois, est restée inchangée 5 fois, a diminué modérément 5 fois.

L'angiotensinogène a augmenté 20 fois sur 25. La concentration plasmatique de l'angiotensinogène n'a pas été modifiée chez 2 sujets normotendus et chez un hypertendu, et a baissé légèrement chez un hypertendu essentiel et chez un malade ayant un adénome cortico-surrénalien (l'angiotensinogène était dans ce cas spontanément très élevé).

L'excrétion urinaire de la tétrahydroaldostérone a augmenté 13 fois sur 18. Elle est restée inchangée 4 fois et a diminué une fois.

Les syndromes de Conn et les deux binéphrectomisés sont exclus du calcul des moyennes de tétrahydroaldostérone et d'activité rénine plasmatique ; l'activité rénine plasmatique était en effet indétectable dans les deux cas ; au cours des syndromes de Conn d'autre part, les variations spontanées de la sécrétion d'aldostérone peuvent masquer les éventuelles modifications induites par le contraceptif.

Le Tableau VII indique les excrétions urinaires quotidiennes de THA mesurées deux fois chez 7 sujets normaux et chez 3 hypertendus ayant un Syndrome de Conn : la constance de l'aldostéronurie chez les contrôles contraste avec sa variabilité dans l'hyperaldostéronisme primaire.

Comme le montre la Figure III, la variété et l'étiologie

de l'hypertension artérielle n'influent pas sur les variations du système rénine-angiotensine-aldostérone provoquées par le contraceptif. Ces variations ont été observées aussi bien chez les sujets de sexe masculin que chez les sujets du sexe féminin.

Les anomalies observées ne s'accompagnent ni de prise de poids, ni d'élévation tensionnelle, ni de modifications du ionogramme sanguin et du ionogramme urinaire. Seul, l'hématocrite diminue, de façon néanmoins non statistiquement significative (Tableau VIII).

2/ L'excrétion urinaire de l'hormone antidiurétique est normale chez les trois femmes prenant des contraceptifs depuis plusieurs mois. L'excrétion urinaire d'hormone antidiurétique augmente après l'administration de contraceptifs pendant 5 jours mais le nombre de cas étudiés est trop faible pour considérer ce résultat comme certain (Figure IV).

3/ Les résultats obtenus chez la femme normotendue recevant deux comprimés d'Anovlar par jour pour des raisons gynécologiques sont résumés sur le Tableau IX. L'augmentation de l'angiotensinogène et de la THA se manifeste dès le 6^e jour.

L'excrétion urinaire d'hormone antidiurétique est franchement élevée au 21^e jour du 1^{er} cycle et retourne à la normale à l'arrêt de l'Anovlar.

DISCUSSION -

Deux complications des oestro-progestatifs de synthèse, prise de poids d'une part, et hypertension artérielle d'autre part (3), justifient l'investigation du retentissement de ces substances sur le contrôle hormonal de l'élimination de l'eau et du sel. Il est maintenant établi que l'administration chronique d'oestro-progestatifs augmente presque constamment l'angiotensinogène plasmatique (2, 4) et augmente plus modérément et

plus inconstamment l'ARP (2, 4, 5, 6) et l'excrétion de l'aldostérone (2, 6).

Il nous a paru légitime d'étudier les perturbations hormonales précoces survenant 5-6 jours après l'administration d'un oestro-progestatif. Les modifications importantes que nous avons observées sont indépendantes du sexe et peuvent être résumées de la façon suivante. Une augmentation importante de l'angiotensinogène plasmatique et de l'excrétion urinaire de la tétrahydroaldostérone ont été respectivement observées 20 fois sur 25 et 13 fois sur 18. L'augmentation de l'excrétion urinaire de la THA est particulièrement impressionnante étant donné la stabilité de l'excrétion urinaire quotidienne de cette hormone chez des sujets normaux.

Les variations de l'ARP ont été plus inconstantes, une élévation significative de l'ARP n'ayant été observée que chez 8 cas sur 18.

L'association d'une élévation inconstante de l'ARP et d'une augmentation très fréquente de l'excrétion urinaire de la THA est surprenante puisque cette dernière doit être logiquement attribuée à une hyperproduction d'angiotensine II (33). Plusieurs explications peuvent être proposées pour essayer de comprendre ce paradoxe :

- I/ les conditions méthodologiques du dosage de l'ARP ne peuvent garantir que l'activité enzymatique mesurée in vitro soit superposable à la concentration de la rénine ; cette incertitude tient essentiellement aux variations du substrat qui peuvent empêcher une réaction enzymatique d'ordre zéro (34) et à l'intervention de possibles accélérateurs ou inhibiteurs de la réaction rénine-angiotensinogène. En outre, les observations de LARAGH et coll. (2) suggèrent que les contraceptifs augmentent la vitesse de génération de l'angiotensine in vitro. Ces problèmes méthodologiques rendent difficile l'interprétation de nos résultats d'ARP. L'interprétation ne sera réellement permise que par le dosage simultané de la concentration plasmatique de l'angiotensine II et de la sécrétion d'aldostérone.

Les résultats préliminaires obtenus dans notre Laboratoire (35) suggèrent cependant que l'administration d'oestro-progestatifs pendant 5-6 jours augmente la concentration plasmatique de l'angiotensine II.

- 2/ La sécrétion d'aldostérone ne dépendant pas uniquement de l'angiotensine, on peut penser également que l'hyperaldostéronisme induit par les oestro-progestatifs est indépendant du système rénine-angiotensine. Le rôle de l'ACTH paraît pouvoir être éliminé, car l'administration d'oestroprogestatifs ne modifie pas le cortisol plasmatique libre (36). L'absence de variation de la kaliémie permet d'exclure le rôle direct du potassium sur les surrénales. Il n'a pas pu être démontré que les oestrogènes ont une action stimulatrice directe de la cortico-surrénale (37). Le rôle de la progestérone associée aux oestrogènes dans les associations oestro-progestatives est théoriquement concevable. La progestérone augmenterait indirectement la sécrétion d'aldostérone mais par l'intermédiaire d'une négativation de la balance sodée (38), ce qui rend cette hypothèse difficilement acceptable. De plus, aucune variation significative du débit urinaire du sodium et du poids n'a été observée dans le délai de cette étude pourtant suffisant pour activer la sécrétion de l'aldostérone, indirectement appréciée par la mesure de l'excrétion urinaire de la THA.

La principale variation du système rénine-angiotensine observée dans notre étude est en définitive l'augmentation de la concentration plasmatique de l'angiotensinogène. Cette variation que l'on sait être due à la composante oestrogénique (39) relève sans doute d'une action directe des oestrogènes sur le foie : elle a été observée chez deux sujets binéphrectomisés et dans l'hyperaldostéronisme primaire. Compte tenu de l'ampleur de l'augmentation de l'angiotensinogène et de l'action stimulante de l'angiotensine sur l'aldostérone, on peut admettre provisoirement, que la sécrétion d'aldostérone a été induite par une activation du système rénine-angiotensine et de la production d'aldostérone au cours de l'administration des contra-

ceptifs permettra de résoudre à l'avenir le détail de ce mécanisme.

Le deuxième problème qui doit être abordé est celui de la séquence qui partant d'une hypersécrétion d'aldostérone, aboutit soit à une prise de poids, soit à l'hypertension artérielle. L'augmentation de l'excrétion urinaire de la THA apparaît avant que ne soit détectée la moindre augmentation de poids ou de la pression artérielle. Ces variations cliniques doivent par conséquent succéder aux variations biologiques. Les effets secondaires cliniques des contraceptifs, gain de poids ou de pression artérielle, sont néanmoins inconstants, alors que les effets biologiques sont quasi constants. Deux hypothèses peuvent être proposées pour expliquer ce paradoxe :

- 1/ certains sujets "échapperaient" à l'action de rétention du sodium exercée par l'aldostérone ; d'autres seraient sensibles à l'excès de sodium pour une raison encore obscure, liée à une perturbation hormonale, rénale ou génétique ;

- 2/ une même dose d'oestro-progestatifs entraînerait chez certains sujets des modifications biologiques plus importantes. Cette dernière hypothèse nous paraît à priori peu recevable, car il n'a pas été observé de réponse biologique quantitativement différente chez les hypertendus et chez les normotendus.

Le dosage de l'hormone antidiurétique nous a semblé également nécessaire dans ce travail, étant donné le rôle théoriquement possible de cette hormone dans la genèse de l'hypertension artérielle et de l'augmentation pondérale. Les augmentations de l'excrétion urinaire d'hormone antidiurétique que nous avons observées ne peuvent être considérées cependant comme significatives. Ce fait est dû principalement à la difficulté technique du dosage. Cela tient aussi à ce que l'hormone antidiurétique a été dosée dans les urines émises pendant une période de temps limitée.

Sur le plan pratique, les modifications endocriniennes que nous avons observées nous font à nouveau insister sur les

problèmes unissant hypertension artérielle et thérapeutique contraceptive. De cette expérimentation, des données de la littérature, et de plusieurs cas personnels d'hypertension artérielle au cours de thérapeutique oestro-progestatives nous avons tiré les conclusions suivantes :

1/ Un hyperaldostéronisme est la conséquence physiologique d'un traitement oestro-progestatif, aux doses utilisées actuellement. La surveillance de la tension artérielle au cours d'un tel traitement doit donc être rigoureuse et répétée.

2/ Au cours d'une hypertension artérielle, il peut être préférable de recourir à la contraception plutôt que de faire courir le risque d'une grossesse. On choisira de préférence des mesures contraceptives autres que la contraception orale.

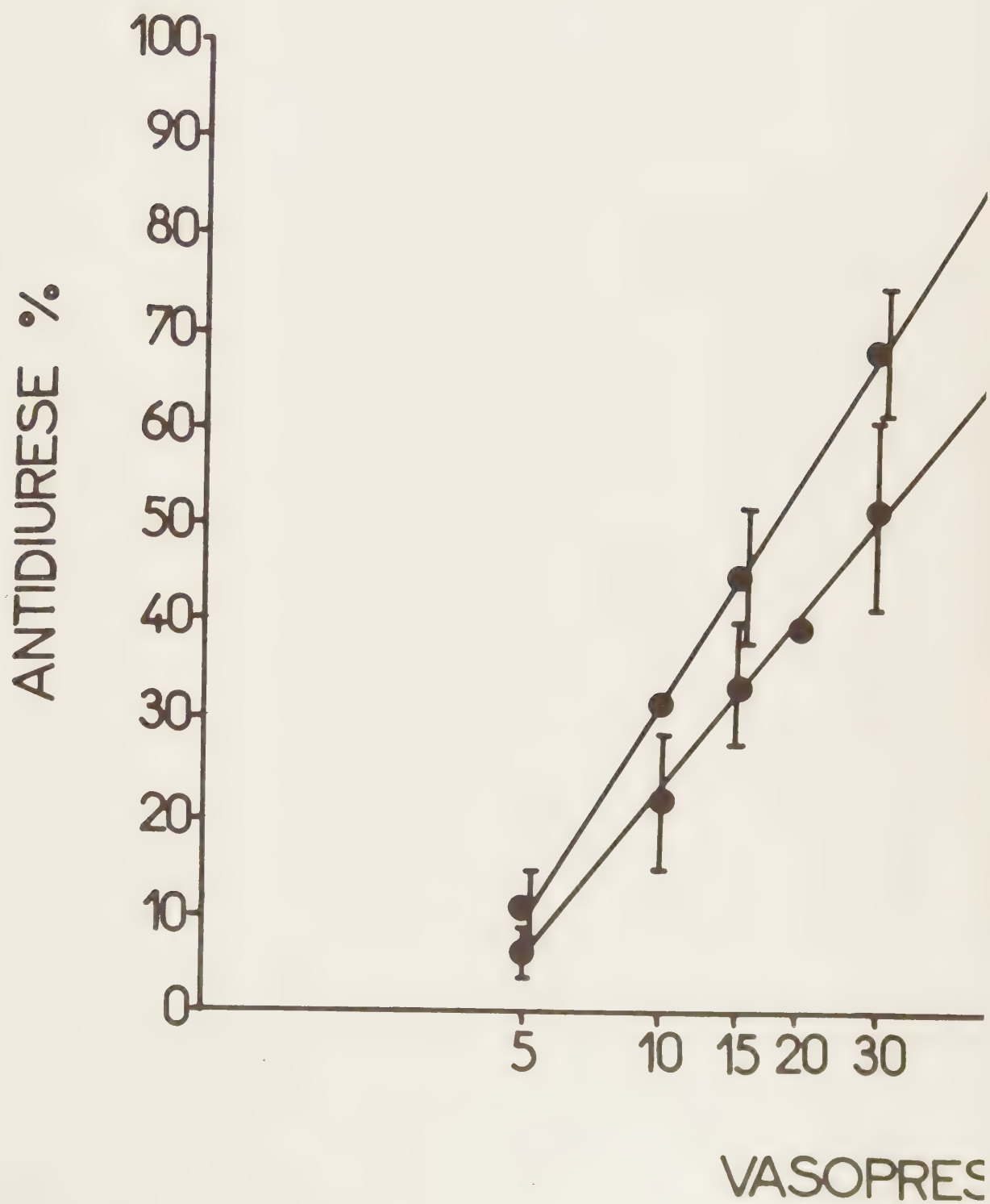
3/ Les modifications endocriniennes induites en 5 jours par les oestro-progestatifs nous empêchent de penser que ces médicaments respectent la physiologie du métabolisme du sel et de l'eau.

Pour comprendre l'action des oestrogènes sur le système rénine-angiotensine, un travail expérimental a été réalisé sur le rat à l'aide d'une méthode de mesure de la rénine-plasmaticque du rat indépendante des variations de l'angiotensinogène.

Il est ainsi apparu que l'augmentation de l'angiotensinogène induite par les oestrogènes s'accompagne d'une baisse de la concentration de la rénine plasmatique (40). Cette baisse n'est pas détectée par les mesures de l'activité rénine-plasmaticque qui consistent à incuber sur lui-même un plasma apportant simultanément l'enzyme et le substrat. La relation inverse qui unit angiotensinogène et rénine s'observe même chez l'animal normal, non traité par les oestrogènes. Elle disparaît par contre chez l'animal surrénalectomisé (41).

A travers ces résultats expérimentaux et cliniques, l'influence des oestrogènes sur le système rénine-angiotensine a pu être ainsi schématisé sur la figure V.

FIGURE I



ARGININE-VASOPRESSINE

36 injections

8 bio-essais

/ LYSINE-VASOPRESSINE

34 injections

8 bio-essais

SINE μ U

FIGURE II

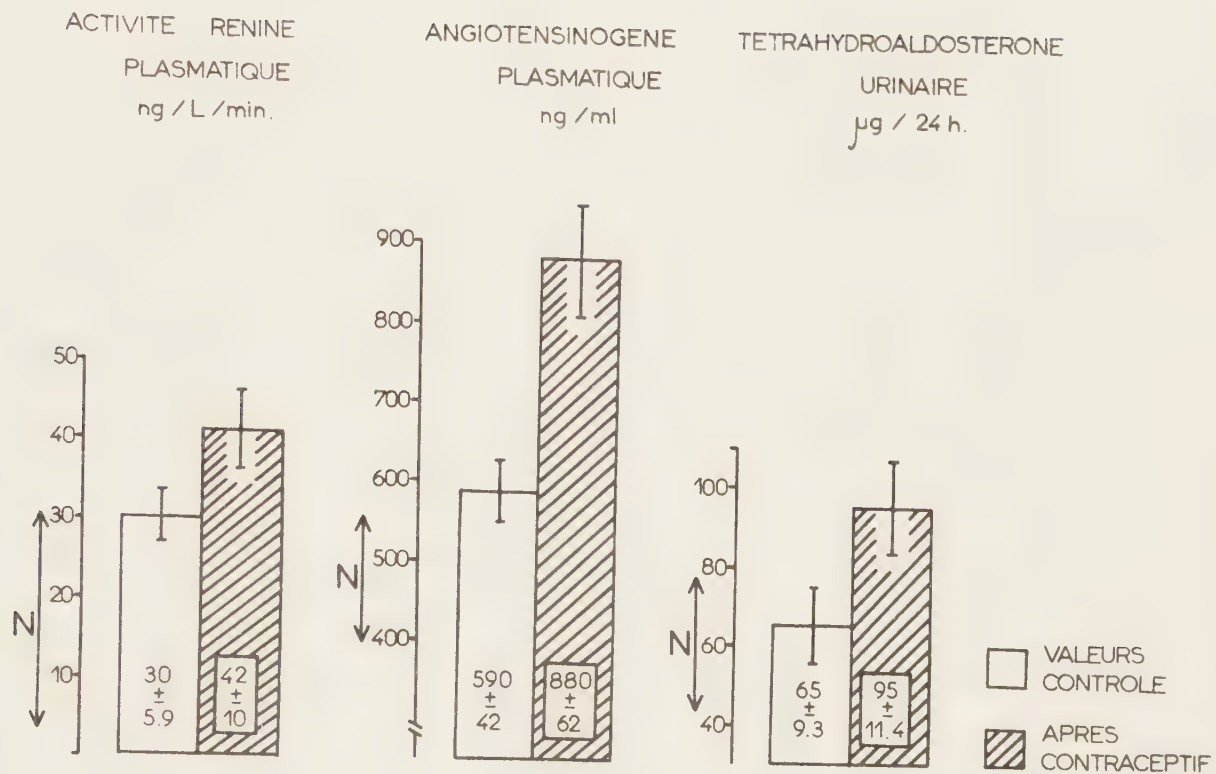


FIGURE III

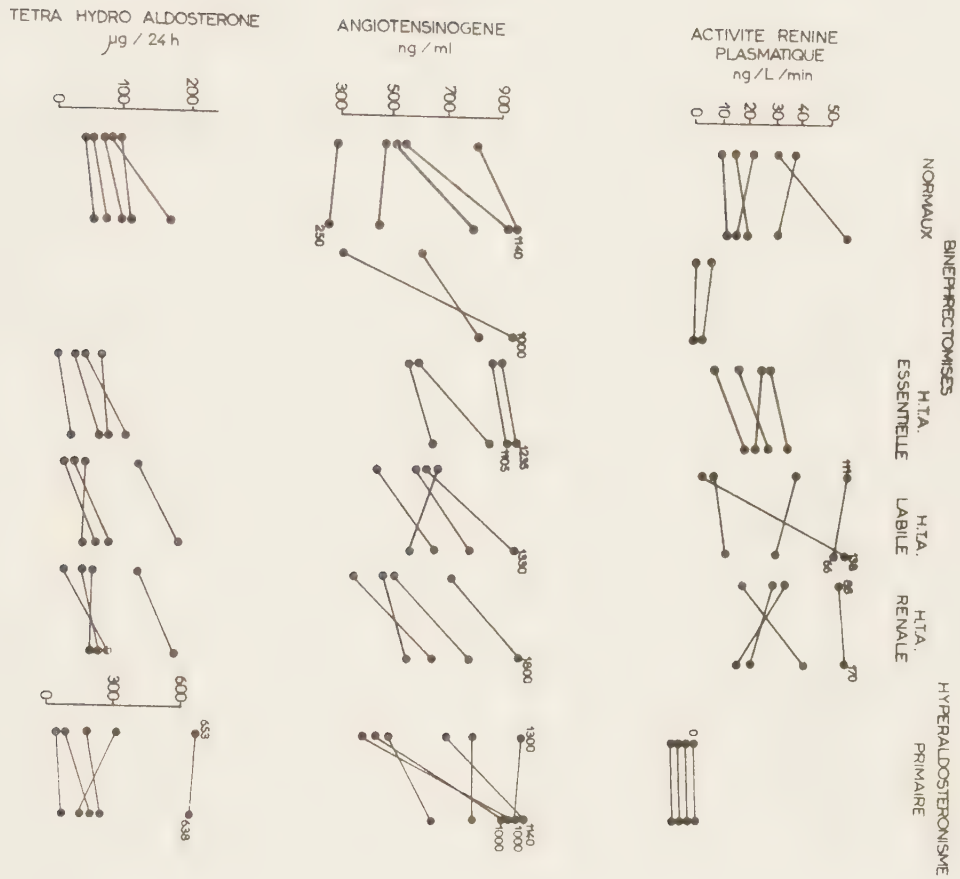


FIGURE IV

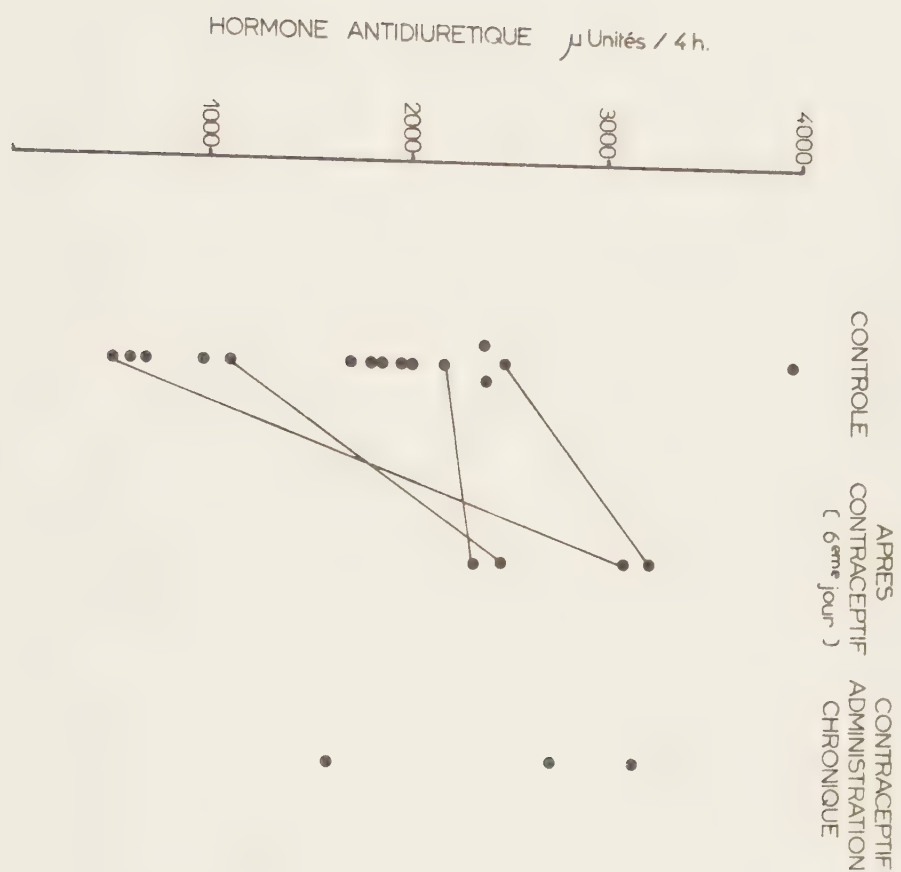


FIGURE V

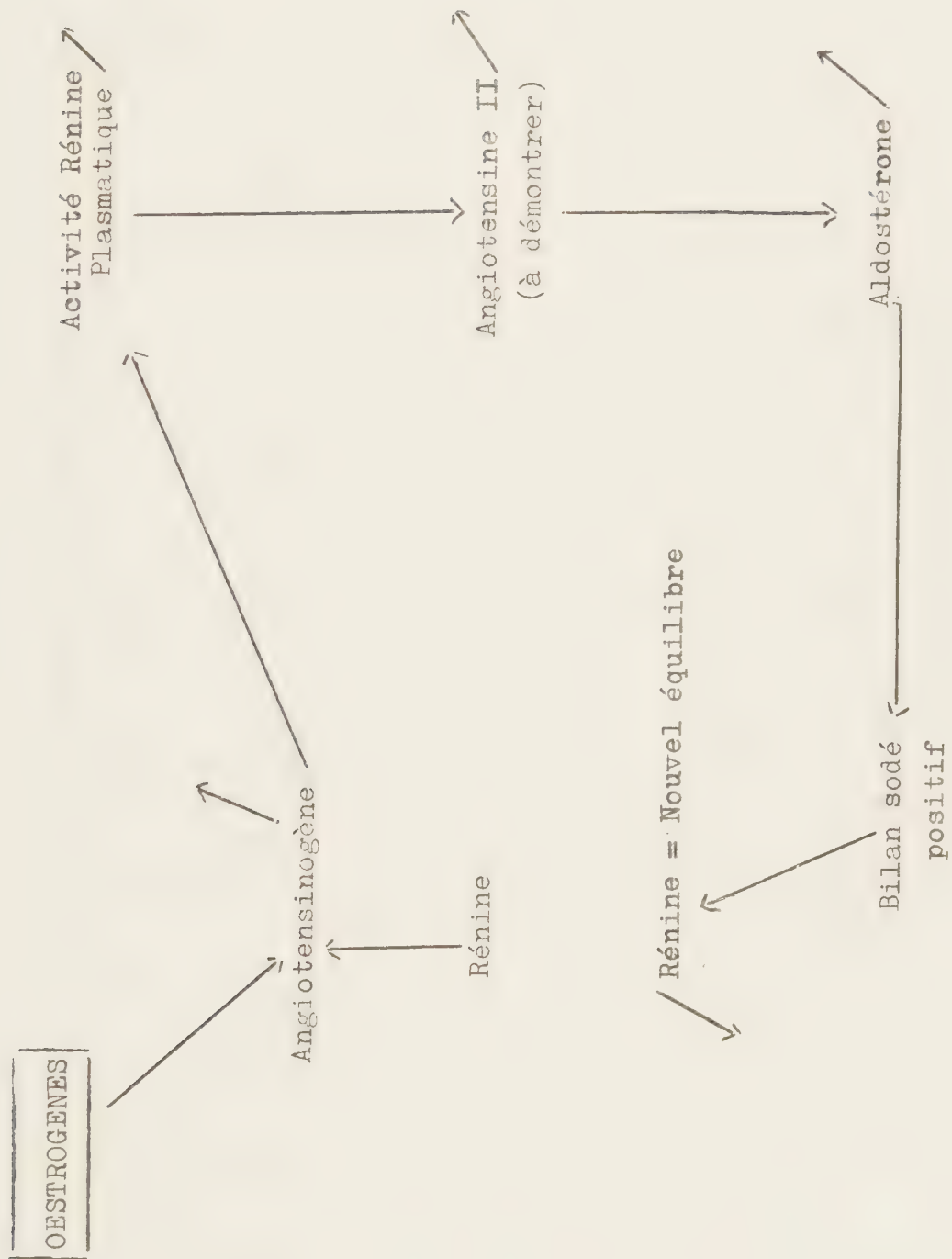


TABLEAU N° I

ETUDE de la SENSIBILITE des ANIMAUX

SEXE	♂	♂	♂	♂	♀
POIDS	120 g	120 à 160 g	160 à 200 g	200 g	140 à 160 g
NOMBRE d'ANIMAUX	8	10	23	7	24
NOMBRE d'INJECTIONS	7	8	9	9	7
SENSIBILITE à 20 μ	46 %	44 %	43 %	28 %	55 %
POURCENTAGE d'ANIMAUX SENSIBLES	100 %	60 %	83 %	29 %	88 %

TABLeAU N° II

RATS MÂLES de POIDS INTERIEUR à 120 GRAMMES

POIDS	REPOSE A 20 μ U de STANDARD	NOMBRE d'INJECTIONS. .
115 g	57 %	10
95 g	45 %	6
90 g	60 %	10
100 g	50 %	7
100 g	46 %	5
100 g	40 %	6
100 g	42 %	7
115 g	32 %	6
NOMBRE d'ANIMAUX	MOYENNE	MOYENNE
8	46 %	7

TABEAU N° III

RATS MALES - POIDS 120 à 160 GRAMMES

POIDS	REPONSE à 20 μ U de STANDARD	NOMBRE d'INJECTIONS
145 g	15 %	7
140 g	9 %	7
132 g	29 %	7
150 g	54 %	11
130 g	56 %	7
135 g	63 %	8
130 g	64 %	8
130 g	71 %	9
160 g	24 %	9
160 g	54 %	7
NOMBRE d'ANIMAUX	MOYENNE	MOYENNE
10	44 %	8

TABLEAU N° IV

RATS MÂLES - POIDS 160 à 200 GRAMMES

POIDS	REPOSE à 20 μ U de STANDARD	NOMBRE d'INJECTIONS
180 g	30 %	10
180 g	65 %	9
180 g	55 %	11
180 g	45 %	10
180 g	60 %	15
180 g	60 %	10
180 g	13 %	8
180 g	45 %	10
180 g	31 %	8
180 g	45 %	8
170 g	19 %	7
170 g	32 %	8
170 g	43 %	8
170 g	26 %	10
190 g	61 %	10
185 g	25 %	8
170 g	30 %	12
180 g	70 %	8
180 g	32 %	10
180 g	41 %	6
180 g	68 %	8
180 g	46 %	9
180 g	60 %	8
NOMBRE d'ANIMAUX 23	MOYENNE 43 %	MOYENNE 9

TABLeAU N° V

RATS MÂLES POIDS SUPERIEUR à 200 GRAMMES

POIDS	REPOSE à 20 μ U de STANDARD	NOMBRE d'INJECTIONS
250 g	48 %	4
204 g	18 %	3
210 g	24 %	7
240 g	20 %	7
240 g	16 %	12
200 g	47 %	6
230 g	23 %	11
255 g	18 %	12
200 g	51 %	9
NOMBRE d'ANIMAUX	MOYENNE	MOYENNE
9	28 %	9

TABEAU N° VI

RATES POIDS : 140 à 160 GRAMMES

POIDS	REPOSE à 20 μ U de STANDARD	NOMBRE d'INJECTIONS
140 g	52 %	7
145 g	10 %	7
140 g	42 %	8
150 g	70 %	19
160 g	75 %	10
150 g	29 %	7
150 g	47 %	14
145 g	30 %	5
155 g	57 %	8
160 g	60 %	4
160 g	23 %	4
140 g	36 %	13
150 g	80 %	8
145 g	50 %	6
150 g	72 %	5
150 g	71 %	9
150 g	32 %	7
150 g	30 %	5
155 g	80 %	9
160 g	80 %	6
145 g	80 %	7
145 g	80 %	7
150 g	80 %	6
140 g	77 %	7
NOMBRE d'ANIMAUX	MOYENNE	MOYENNE
24	55 %	7

TABLEAU VII

TEMOINS NORMOTENDUS	THA ug/24 h	THA ug/24 h
1	9	4,5
2	65	68
3	57	66
4	58	64
5	24	14
6	82	82
7	80	84
S. DE CONN		
1	653	260
2	269	342
3	138	72,5

EFFETS DE L'ADMINISTRATION D'UN CONTRACEPTIF PENDANT 5 JOURS .

	Poids kg	T.A. mm Hg	Sodium plas- matique mEq/L	Potassium plas- matique mEq/L	hématocrite %	débit uri- naire ml/24h	Excrétion ur. de sodium mEq/24h	Excrétion ur. de potassium mEq/24h
<u>CONTROLE</u>	62.8 + - 3.2.	152 ⁺ -3.6	139 + - 0.5	3.7. + - 0.2	43 + - 1	1320 + - 110	84 + - 8.2	55 + - 8.2
<u>APRES</u> <u>CONTRACEPTIF</u>	63.1 + - 3.0	150 ⁺ -5.3	139 + - 0.5	3.7 + - 0.2	39 + - 0.9	1460 + - 92	99 + - 10	56 + - 3.8

TABEAU IX

EFFETS de 2 COMPRIMES D'ANOVLAR PRESCRITS QUOTIDIENNEMENT POUR DES RAISONS
GYNECOLOGIQUES.

	CONTROLE	CONTRACEPTIF			ARRET DU CONTRACEPTIF
		1 er cycle		2 e cycle	
		6 e jour	21 e jour		
				2 e cycle	Sans Anovlar
				21e jour	
Activité rénine plasmatiche ng/l/min.	13	11	-	31	
Angiotensinogène ng/ml	400	1 700	-	3 650	
Tétrahydroaldostérone g/24 h	30	59	-	77	
Hormone antidiurétique U/24 h	-	-	12 600	2 350	1 100

C O N C L U S I O N

Des hypertensions artérielles et des prises de poids ont été signalées au cours des traitements oestro-progestatifs, à visée anticonceptionnelle en particulier. Une rétention hydrosodée semble être à l'origine de ces complications. Le but de cette thèse a été l'analyse des modifications précoces du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'hormone antidiurétique induites par l'administration d'une association oestro-progestative, couramment utilisée comme anticonceptionnel.

Une méthode de dosage de l'excrétion urinaire de l'hormone antidiurétique a été préalablement mise au point : cette méthode comporte deux stades : - extraction de l'hormone des urines fraîchement émises et acidifiées par la méthode de NOBLE - dosage biologique sur des ratte de 140 à 160 grammes, en comparant la réduction de diurèse due à l'extrait urinaire à celle due à une solution standard d'arginine-vasopressine.

L'expérimentation clinique a été effectuée chez vingt malades hypertendus et cinq volontaires normotendus. Pendant cinq jours, chaque sujet a reçu, par voie orale, NORGESTRIENONE 2 mg - ETHINYL-OESTRADIOL 0,05 mg.

Le poids, la natriurèse, la tension artérielle ont été surveillés pendant toute la durée de l'expérience. L'angiotensinogène et l'activité rénine plasmatique, l'excrétion urinaire de l'hormone antidiurétique et de la tétrahydroaldostérone ont été mesurées avant et après l'administration du médicament.

En cinq jours, indépendamment du sexe et des valeurs initiales de la tension artérielle, l'angiotensinogène et l'excrétion urinaire de la tétrahydroaldostérone augmentent. Les variations de l'activité rénine plasmatique sont par contre très

variables. Il n'y a pas de modification détectable par notre technique de l'excrétion urinaire de l'hormone antidiurétique. Cette élévation de l'excrétion urinaire de la tétrahydro-alдостérone est le témoin d'une stimulation précoce de la sécrétion d'aldostérone par les oestro-progestatifs. Elle survient avant que ne soient détectables une augmentation de poids, une élévation tensionnelle ou une diminution de la natriurèse. Elle doit donc être retenue comme un facteur déclenchant vraisemblable de l'apparition éventuelle ultérieure d'une prise de poids ou d'une élévation tensionnelle. On ne peut actuellement que proposer des hypothèses pour expliquer le contraste entre la constance des modifications biochimiques tendant à positiver le bilan sodé et l'inconstance des effets secondaires imputables à un bilan sodé positif.

Le mécanisme de la stimulation de la sécrétion d'aldostérone par les oestro-progestatifs semble logiquement secondaire à l'augmentation de l'angiotensinogène due aux oestrogènes. En l'absence de mesures de l'angiotensinémie, on ne peut néanmoins exclure une action stimulante des oestrogènes sur la surrénale ou sur les autres facteurs hormonaux contrôlant la sécrétion d'aldostérone.

La variabilité des changements de l'activité rénine plasmatique ne permet pas, dans une expérience clinique, de connaître l'influence des oestro-progestatifs sur la sécrétion de rénine.

L'action des oestrogènes sur la rénine plasmatique a donc été étudiée chez le rat par une méthode permettant son étude indépendamment des variations de l'angiotensinogène. Il est alors apparu que les oestrogènes diminuent la rénine plasmatique. Cette diminution n'a pas été mise en évidence dans notre expérimentation clinique pour des raisons méthodologiques ; les méthodes d'activité rénine plasmatique incubent le plasma sur lui-même et ne permettent pas de détecter des variations inverses de l'enzyme et de son substrat.

Ces résultats ont un triple intérêt :

1/ Sur le plan clinique : il faut insister sur la nécessité d'une surveillance rigoureuse du poids et de la tension artérielle au cours des traitements oestro-progestatifs : de tels traitements modifient en effet, de façon constante et précoce, les facteurs hormonaux contrôlant le métabolisme du sodium.

2/ Sur le plan physiologique : ils mettent en valeur le rôle de l'angiotensinogène dans le contrôle hormonal du métabolisme du sodium.

3/ Sur le plan méthodologique : ils démontrent qu'une exploration correcte du système rénine-angiotensine demande, non seulement la mesure globale d'une activité rénine, mais la détermination de chacun des paramètres du système.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur
de l'Académie de Paris

R. MALLET

Le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

G. BROUET

Président : Monsieur le Professeur MILLIEZ

REFERENCES

==::==::==::==

1. WOODS, J.W.
Lancet 2 : 653, 1967.
2. LARAGH, J.H., SEALEY J.E., LEDINGHAM J.G.G. and NEWTON M.A.
J.A.M.A. 201 : 918, 1967.
3. BRET, A.J., BLANCHIER H., et SANCHEZ-RAMOS J.
Rev. franç. Gynec. 63 : 703, 1968.
4. HELMER, O.M. and JUDSON W.E.
Amer. J. Obstet. Gynec. 9 : 9, 1967.
5. WEINBERGER, M.H., DOWDY A.J., NOKES G.W. and LUETSCHER J.A.
J. clin. Endocr. 28 : 359, 1968.
6. CRANE, M.G. and HARRIS J.J.
J. clin. Endocr. 29 : 558, 1969.
7. BERDE, B.
PARIS, MASSON Ed. 1963, p. 107.
8. YOSHIDA, S., MOTOHASHI K., IBAYASHI H. and OKINAKO S.
J. Lab. clin. Med. 62 : 279-285 (1963)
9. THORN, N.A.
J. exp. Med. 105 : 585-590 (1957)
10. BARATZ, R.A. and INGRAHAM R.C.
Proc. Soc. exp. Biol. 100 : 296-299 (1959)

11. ALBERS, R.W., and BRIGHTMAN M.W.
J. Neurochem. 3 : 269 (1959)
12. SHARE, L.
Endocrinology 69 : 925-933 (1961)
13. BOURA, A., and DICKER S.E.
J. Physiol, Lond. 122 : 144-148 (1953)
14. JEFFERS, W.A., LIVEZEY M.M. and AUSTIN J.H.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. N.Y. 50 : 184-188 (1942)
15. DICKERS, S.E.
J. Physiol., Lond. 122 : 149-157 (1953)
16. CRAWFORD, J.D. and DINKHAM B.
Endocrinology 55 : 521-529 (1954)
17. GHARIB, C.
Rev. franç. Etud. clin. biol. 12 (1967)
18. CZACKES, J.W., KLEEMAN C.R. and KOENIG M.
J. clin. Invest. 43 : 1625-1640 (1964)
19. TATA, P.S. and GAUER O.H.
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 290 (1966)
20. NIELS, A. and THORN M.D.
1957.

21. de WIED, D.
Acta Physiol. Pharmacol. Neerland. 9 : 6981 (1960)
22. GINSBOURG, M.
Brit. J. Pharmacol. 6 : 411-416 (1951)
23. LEE, J.
J. Physiol. (Lond.) 167 : 156-262 - (1963)
24. JONES, J.J. and LEE J.
J. Endocr..33 : 329-330 (1965)
25. MORAN, M.H. and ZIMMERMAN B.
Surgery 62 : 639-644 (1967)
26. HELLER, H.
Academic Press New-York 1959. p. 365.
27. ARIMURA, A. and DINGMAN J.F.
Ist international Congress of Endocrinology. COPENHAGEN
1960. p. 125.
28. NOBLE, R.L.
Butterworths, London 1937. 97 : 108 (1937)
29. CUIILLER, J.
Thèse 1967, NANCY
30. BOUCHER, R., VEYRAT R., de CHAMPLAIN J. and GENEST J.
Canad. Med. Ass. J. 90 : 194, 1964.

31. DEVAUX, C., MENARD J., ALEXANDRE J.M., IDATTE J.M., MEYER P.
and MILLIEZ P.
Lancet 1 : 300, 1968.
32. LEGRAND J-C., LEGRAND S., ZOGBI F., et GUILLEMANT S.
Ann. Biol. clin., 25, 10-12, 1199, 1967
33. BIRON, P., KOIW F., NOWACZYNSKI W., BROUILLET J. and GENEST
J. clin. Invest. 40 : 338, 1961.
34. HAAS E. and GOLDBLATT H.
Circulat. Res. 20 : 45, 1967.
35. MEYER, P., et ANGLES d'AURIAC G.
(Résultats non publiés)
36. BURKE, C.W.
Brit. Med. J. 2 : 798, 1969.
37. KATZ, F.H. and KAPPAS A.
J. clin. Invest. 11 : 1768, 1967.
38. LAIDLAW, J.C., RUSE J.L. and GORNALL A.G.
J. clin. Endocr. 22 : 161, 1962.
39. HELMER, O.M. and GRIFFITH R.S.
Endocrinology 51 : 421, 1952.
40. MENARD J., et MILLIEZ P.,
C.R. Acad. Sc. Paris 268 : 1749, 1757 ; 1969.
41. MENARD J., MALMEJAC A., FLORET E., et MILLIEZ P.,
C.R. Acad. Sc. Paris 268 : 2710, 2713 ; 1969.

20.4.70

JULIEN 1959

N° 1969 I

THÈSE

pour le

TITRE EN MÉDECINE
(diplôme d'État)

par

VU
LE PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

Mallet.
R. Mallet

ANNEE 1942 épouse SIMON

Le 16 Novembre 1942

de la Faculté de Médecine
Administrateur Provisoire
Le Doyen Honoraire



Branel

présent : Monsieur le Professeur J. JULLIEN

X

